

(12) NACH DEM VEREIN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/62717 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 311/46,
311/29, A61K 31/18, A61P 9/10, 29/00

65812 Bad Soden (DE). VICKERS, James [GB/DE]; 4
Haldane Road, Caversham, Reading Berks RG4 7PS (GB).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02034

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Is, enbruck Theodor-Heuss-An-
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Februar 2001 (22.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 08 329.3 23. Februar 2000 (23.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner
Ring 14, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). MEDER-
SKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390
Erzhausen (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE];
Hügelstrasse 1/1, 69469 Weinheim (DE). BERNO-
TAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse
5, 61231 Bad-Nauheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE];
Mörkestrasse 6, 65719 Hofheim/Taunus (DE). GLEITZ,
Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt
(DE). BARNES, Christopher [GB/DE]; Alleestrasse 21,

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

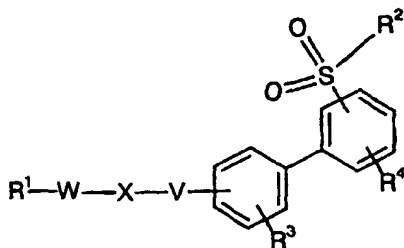
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AMINOSULFONYLBIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: AMINOSULFONYLBIPHENYLDERIVATE

WO 01/62717 A1



(I)

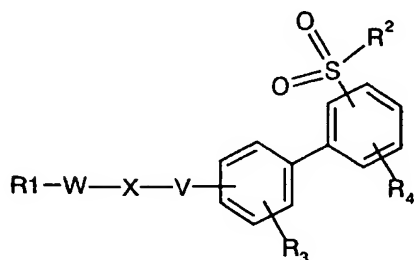
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula
(I), wherein R¹, R², R³, R⁴, W, X and V have the meanings given
in the text. Said compounds act as inhibitors of factors Xa and
VIIa and can therefore be used for treating and preventing throm-
boembolic diseases such as thrombosis, myocardial infarct, ar-
teriosclerosis, infections, apoplexia, angina pectoris, restenosis
following angioplasty and intermittent claudication.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen
der Formel (I) worin R¹, R², R³, R⁴, W, X und V die im Text
angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen wirken als In-

hibitoren der Faktoren Xa und VIIa und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie
Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und
Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

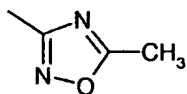
Aminosulfonylbiphenylderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

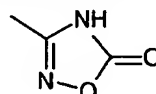


worin bedeuten:

15 R^1 : durch $-C(=NH)NH_2$, das auch einfach durch $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2-Ar'$, $-COOA$, $-OH$ oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, $-NHC(=NH)-NH_2$,



oder



20 substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$ oder $S(O)_nA$ substituiert sein kann;

25 R^2 : $-N(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr$, $-NR^5COOR^5$;

R^3 , R^4 : unabhängig voneinander, $-H$, $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$, $-S(O)Ar'$, $S(O)_nA$;

30 R^5 : $-H$, $-A$, $-C(R^6R^7)Ar'$ oder $-C(R^6R^7)Het$;

R^6 , R^7 : unabhängig voneinander $-H$, $-A$ oder $-(CH_2)_1-Ar'$;

35 R^8 H oder A

- X: -O-, -NR⁵-, -CONR⁵-, -N(SO₂Ar)-, -N(SO₂Het)-;
- W: -(CR⁶R⁷)_n-, -(OCR⁶R⁷)_o-, 1,3-phenylen, 1,3-phenylen-C(R⁶)₂-,
1,4-phenylen, 1,4-phenylen-C(R⁶)₂-;
- 5 V: -(C(R⁶)₂)_m-;
- A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen
durch O-oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1
10 bis 7 H-Atome durch F ersetzt sein können;
- Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het,
-OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A,
-NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr', o-
15 der -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl;
- Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁸,
-N(R⁸)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁸COA, -NR⁸SO₂A, -COOR⁸,
-CON(R⁸)₂, -COR⁸, -SO₂NR⁸ oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl o-
20 der Naphthyl;
- Het: einen ein-, zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromati-
schen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N
oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
25 durch -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A,
-COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶, -S(O)_nA und/oder Carbo-
nylsauerstoff substituiert sein kann;
- Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;
- 30 I: 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- m: 0 oder 1;
- 35 n: 0, 1 oder 2;

o: 1 oder 2

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

- 10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

- 25 Verbindungen, die als Inhibitoren auf den Faktor Xa wirken sind z.B. in EP 540 051, WO 96/10022, WO 97/08165, WO 96/40679 und WO 98/28282 beschrieben.

- 30 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

- 35 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von

Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen. Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

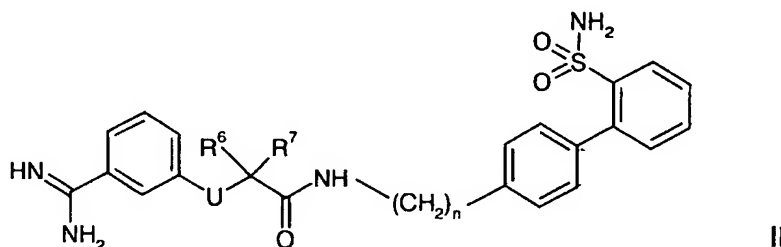
Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Als besonders wirksame Inhibitoren des Faktors Xa bzw. VIIa haben sich Verbindungen der Formel II herausgestellt.



worin weiter bedeutet:

U: -O- oder -CH₂-.

Von besonders großer Bedeutung sind die folgenden Verbindungen:

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid

- (1),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
acetamid (2),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-valeriansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (3),
5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (4),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (5),
10 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-3-methyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
butyramid (6);
- 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-4-methylvaleriansäure-(2'-sulfamoyl-
biphenyl-4-yl)-amid (7),
15 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
acetamid (8),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
butyramid (9),
20 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-methyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
propionamid (10),
- 3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(11),
2-(3-Carbamimidoylbenzyl)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
25 (12),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
propionamid (13),
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
propionamid (14),
30 2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (65),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-
4-yl)-amid (66),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-
ylmethyl)-amid (15),
35 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-
propionamid (16),

- 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-
butyramid (17),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-
ylmethyl)-amid (18),
5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-3-methyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-
ylmethyl)-butyramid (19),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-
biphenyl-4-ylmethyl)-amid (20),
10 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-
ylmethyl)-acetamid (21),

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-propionsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (22),
15 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-buttersäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(23),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-valeriansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (24),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-4-methylvaleriansäure-(3'-sulfamoyl-
biphenyl-4-yl)-amid (25),
20 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-2-phenylelessigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-
yl)-amid (26),

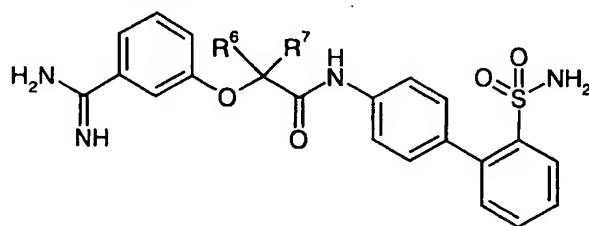
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-butyramid
(27),
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-
amid (28),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(3'-sulfamoyl-
biphenyl-3-yl)-amid (29),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-
30 acetamid (30),

2-(4-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (31),
2-(4-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
35 acetamid (32),

- 3-Carbamimidoylbenzoesäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(34),
4-Carbamimidoylbenzoesäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),
5 2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(36),
3-(4-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(37),
2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
10 (38),
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (39);
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (40),
15 2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(41);
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(42),
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
20 (43),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid
(44),
4-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-benzamidin (45),
3-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-benzamidin (46),
25 4-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-benzamidin (47),
3-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-benzamidin (48),
2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid
(49),
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid
30 (50),
3-(4-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid
(51),
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid
(52),
35 2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid
(53),

- 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (54),
- 5 7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (55),
7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-naphthalin-2-carboxamidin (56),
7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (57),
- 7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (58),
- 10 3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (59),
3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (60),
N-(4-Ethylbenzolsulfonyl)-3'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-
biphenyl-3-carboxamidin (61),
- 15 3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (62),
- 3'-Carbamimidoyl-biphenyl-3-carbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-
amid (63),
- 20 3'-Carbamimidoyl-biphenyl-3-carbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (64),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (65),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-
4-yl)-amid (66),
- 25 3-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid
(67), 2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (68),
3-{1-[(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)-methyl]-butoxy}-benzamidin (69).
- 30 Die mit FAB-Massenspektroskopie (Fast Atom Bombardement) bestimmten
Molekülionenpeaks dieser Verbindungen sind in den folgenden Tabellen
aufgeführt. Die Verbindungen werden jeweils als Trifluoracetate dargestellt.
- 35 Teilweise sind auch die mit ESI-Massenspektroskopie (Elektronensprayionisation)
bestimmten Molekülpeaks angegeben. Diese Werte sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 1: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe



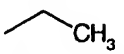

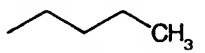

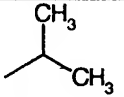
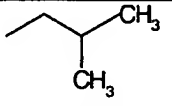
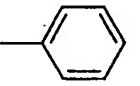
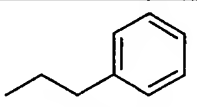
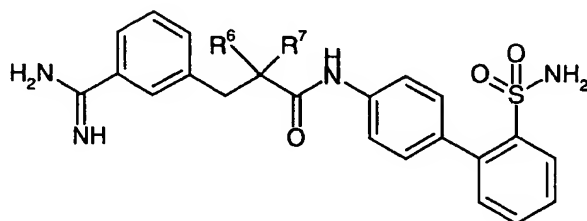
Nr	R ₆	R ₇	FAB (*ESI)
1	H	H	425
2		H	453
3		H	467
4		H	481
5		H	495
6		H	467
7		H	481
8		H	*501
9		H	529
10	-CH ₃	-CH ₃	453

Tabelle 2: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

5



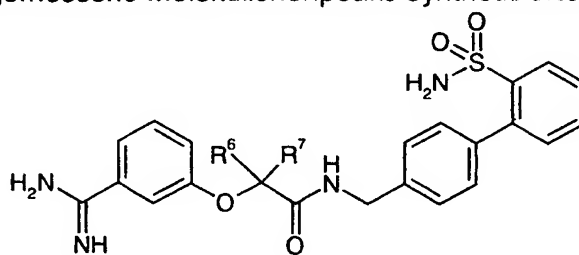
10

Nr	R ₆	R ₇	FAB (*ESI)
11	H	H	423
12		H	*465
13		H	*499
14		H	*513
65		H	*451
66		H	*479

20

Tabelle 3: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

25



30

Nr	R ₆	R ₇	FAB
15	H	H	439
16	-CH ₃	H	453
17		H	467
18		H	481
19		H	481

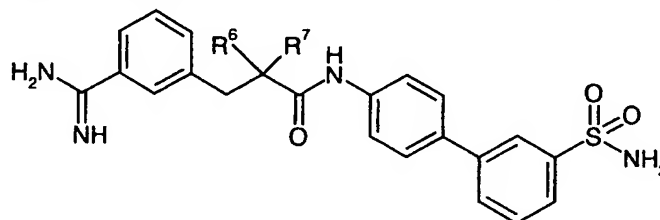
35

5

20		H	495
21		H	515

Tabelle 4: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

10

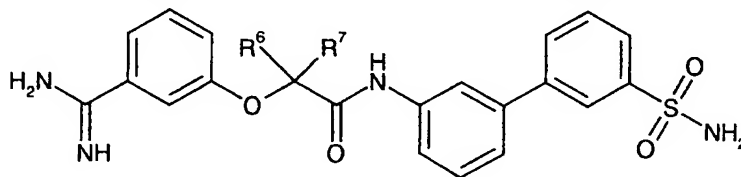


15

Nr	R ₆	R ₇	FAB
22	-CH ₃	H	439
23		H	453
24		H	467
25		H	481
26		H	501

20

25

Tabelle 5: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

30

Nr	R ₆	R ₇	*ESI
27		H	*453
28		H	*467
29		H	*481

35

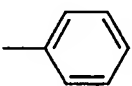
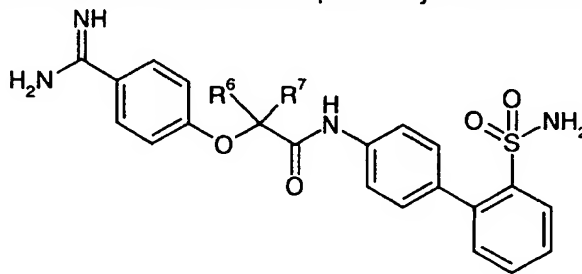
30		H	*501
----	-----------------------------------------------------------------------------------	---	------

Tabelle 6: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe


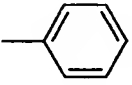
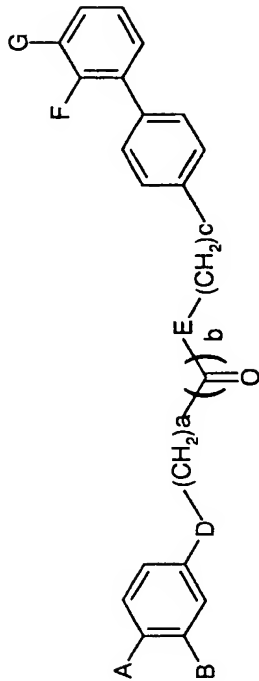
Nr	R ₆	R ₇	FAB (*ESI)
31		H	-
32		H	*501

Tabelle 7: gemessene Molekülenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

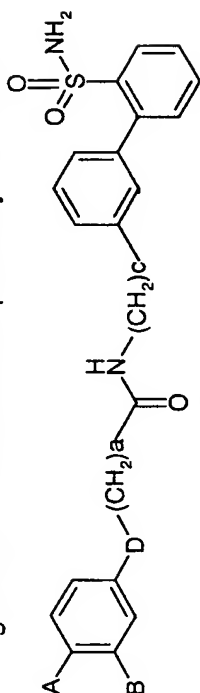


Nr	A	B	D*	E	F	G	a	b	c	FAB
33	H		-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	0	1	0	395
34	H		-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	1	0	409
35		-H	-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	0	1	0	395
36		-H	-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	1	0	409
37		-H	-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	2	1	0	423
38		-H	-O-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	1	0	425
39	H		-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	2	1	1	437

Nr	A	B	D*	E	F	G	a	b	c	FAB
40	H		-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	1	1	423
41		-H	-	-NH-	-H	-SO ₂ NH ₂	1	1	0	409
42	H		-	-NH-	-H	-SO ₂ NH ₂	1	1	0	409
43	H		-	-NH-	-H	-SO ₂ NH ₂	2	1	0	423
44	H		-O-	-NH-	-H	-SO ₂ NH ₂	1	1	0	425
45		-H	-	-O-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	0	0	382
46	-H		-	-O-	-SO ₂ NH ₂	-H	1	0	0	382
47		-H	-	-O-	-SO ₂ NH ₂	-H	0	0	1	382
48	-H		-	-O-	-SO ₂ NH ₂	-H	0	0	1	382
67	-H		-O-	-NH-	-SO ₂ NH ₂	-H	2	1	0	*439

D* - = Einfachbindung

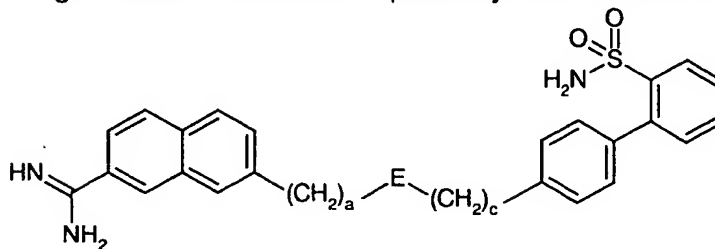
Tabelle 8: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe



Nr.	A	B	D*	a	c	FAB
49		-H	-	1	0	409
50	-H		-	1	0	409
51		-H	-	2	0	423
52	-H		-	2	0	423
53		-H	-O-	1	0	425
54	-H		-O-	1	0	425

Tabelle 9: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

5

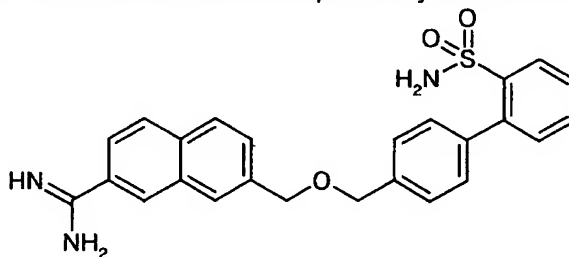


10

Nr.	E	a	c	FAB
55	-O-	1	0	432
56	-O-	0	1	432
57	-NH-	1	0	431

Tabelle 10: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

15

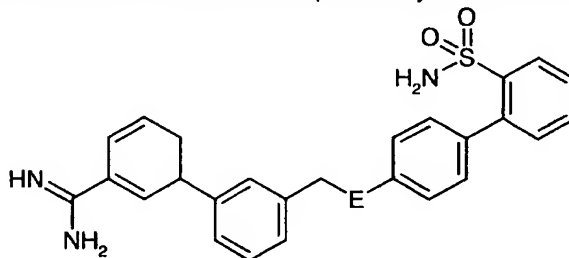


20

Nr.	FAB
58	432

Tabelle 11: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

25

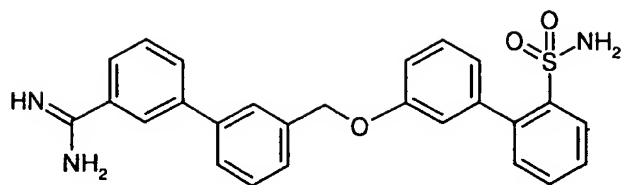


30

Nr.	E	FAB
59	-NH-	457
60	-O-	458
61		625

35

Tabelle 12: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

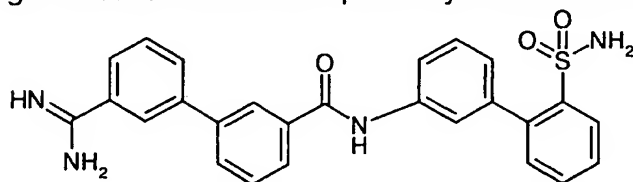


5

Nr.	FAB
62	458

Tabelle 13: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

10

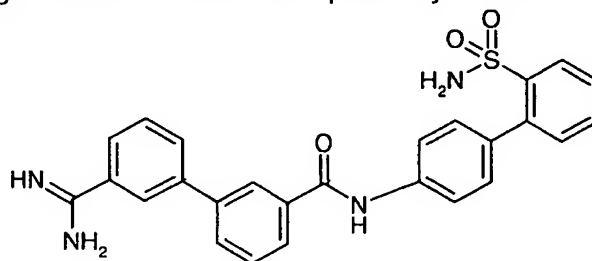


15

Nr.	FAB
63	471

Tabelle 14: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

20

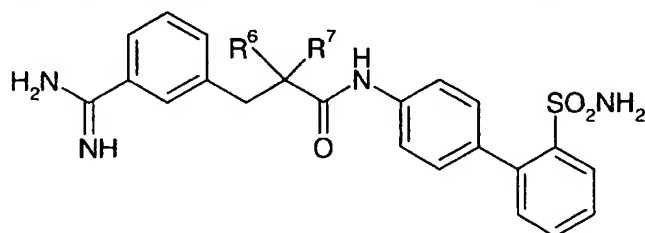


25

Nr.	FAB
64	471

Tabelle 15: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

30

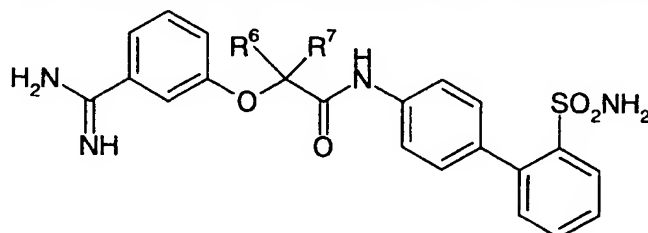


35

Nr.	R ⁶	R ⁷	*ESI
68		-H	*479

Tabelle 16: gemessene Molekülionenpeaks synthetisierter Wirkstoffe

5



10

Nr.	R ⁶	R ⁷	*ESI
69		-H	*453

15

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

25

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.

35

Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung, werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten, Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort

weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt. Im folgenden wird allgemein eine Synthese vorgestellt, mit der Verbindungen der Formel I hergestellt werden können. Für die Herstellung spezieller Verbindungen kann die Synthese durch Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen variiert werden. Die Synthese soll nur beispielhaft einen möglichen Weg zur Darstellung der von Verbindungen der Formel I aufzeigen. Es können jedoch auch andere Synthesewege zur Darstellung verwendet werden.

5

10

15

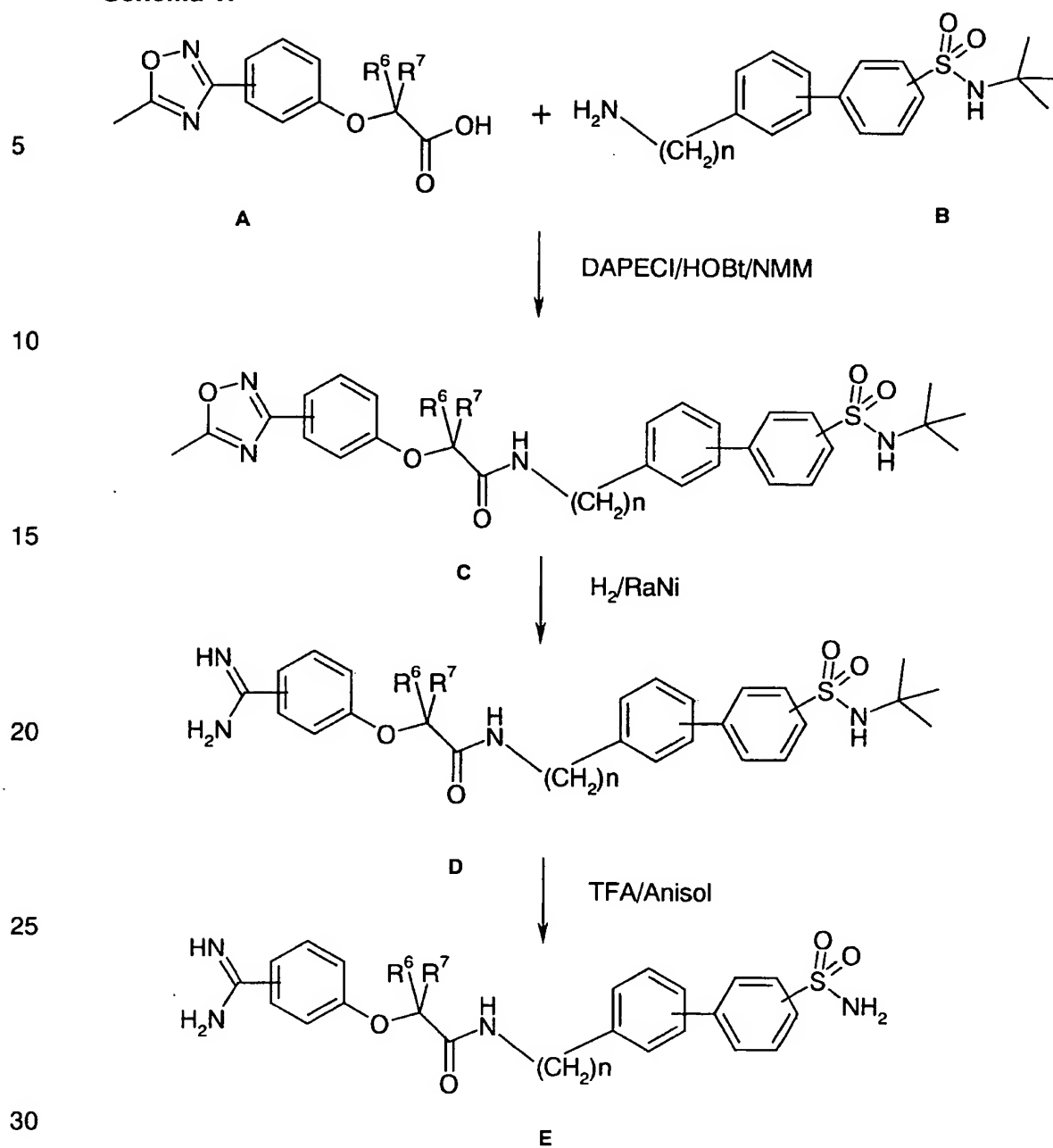
20

25

30

35

Schema 1:



Eine beispielhafte Synthese ist in Schema 1 dargestellt.

35 Der geschützte Säurebaustein A wird mit dem Amin B unter Ausbildung einer zentralen Amidbindung zur Verbindung C umgesetzt. Anschließend

wird reduktiv die Carbamimidoylgruppe unter Erhalt der Verbindung D freigesetzt und dann im Säuren die tert.-Butylschutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten, wobei der Wirkstoff E als Trifluoracetat erhalten wird.

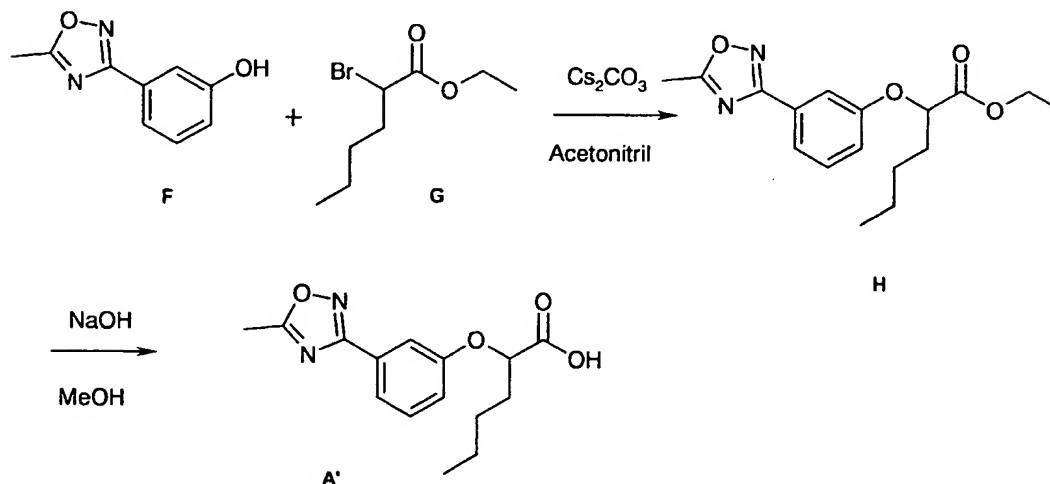
- 5 Der Säurebaustein A und das Amin B lassen sich ebenfalls nach gängigen Syntheseverfahren darstellen. Eine beispielhafte Synthese wird im weiteren in Schema 2 vorgestellt.

Schema 2:

10

15

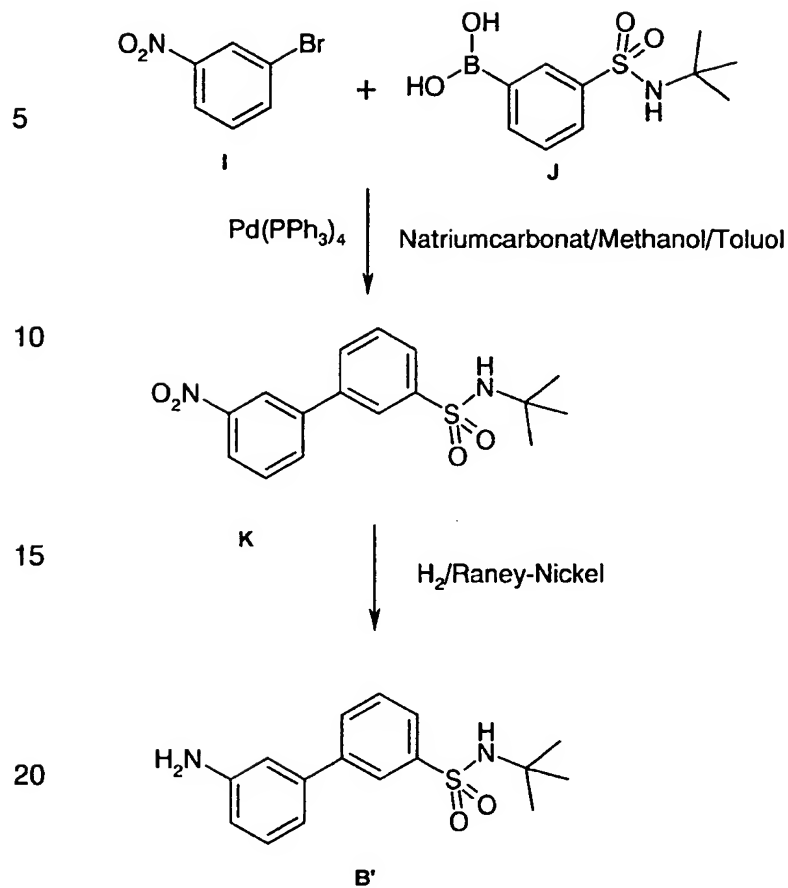
20



- 25 Zur Synthese des Säurebausteins wird das an der Carbaminimidoylgruppe geschützte Phenolderivat F mit der geschützten α -Bromcarbonsäure G zur Verbindung H umgesetzt. Anschließend wird der Ester H zur Carbonsäure A' verseift.

- 30 Die Amine B können beispielsweise auf dem folgenden Weg dargestellt werden (Schema 3).

35

Schema 3:

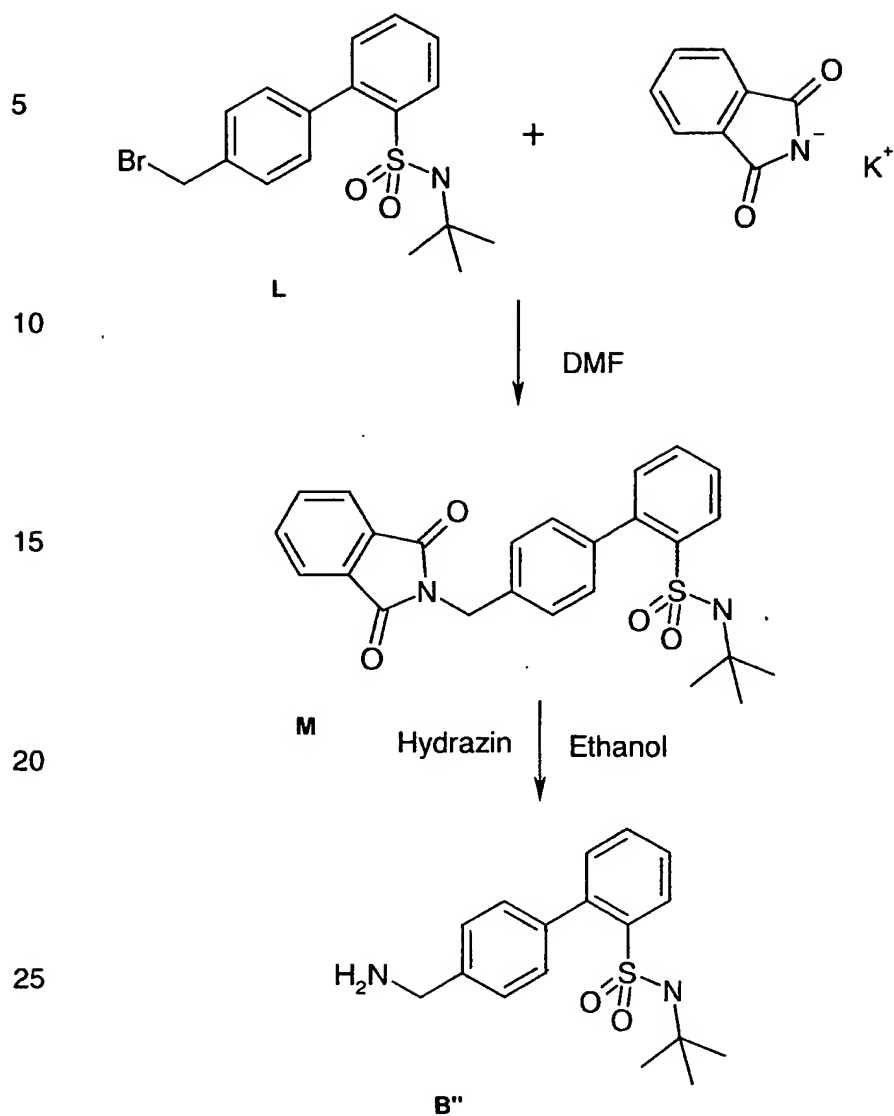
25 Brom-Nitro-Benzol I wird mit dem Boronsäurederivat J zum Biphenylderivat K umgesetzt. In einem weiteren Schritt wird die Nitrogruppe zum Amin reduziert unter Erhalt des Aminbausteins B'.

Ein anderer geeigneter Syntheseweg ist im folgenden dargestellt (Schema 4):

30

35

Schema 4:



Die Bromverbindung L wird mit Phthalimidkalium zur Verbindung M umgesetzt. Aus dieser wird dann mit Hydrazin das Amin B'' freigesetzt.

Die dargestellten Synthesewege können vom Fachmann leicht variiert werden, beispielsweise indem das Substitutionsmuster der einzelnen Synthesebausteine geeignet verändert wird.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1: 3-[3-N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenyl]propionsäure

5 Eine Lösung von 60.0 g (342 mmol) 3-(3-Cyanophenyl)-propionsäure und 96.0 g (1.38 mol) Hydroxylammoniumchlorid in 800 ml Ethanol wird mit 180 ml Triethylamin versetzt und 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet: 3-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenyl]-propionsäure als farblose Kristalle.

Beispiel 2: 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure

15 Eine Lösung von 30.0 g (3-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenyl]-propionsäure in 300 ml Essigsäureanhydrid wird 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, in Wasser aufgenommen und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt: 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure als farblose Kristalle, ELMS 232.

Beispiel 3: 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure-2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)amid

20 Eine Lösung von 200 mg (0.861 mmol) 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure, 262 mg (0.861 mmol) 2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)amid, 173 mg (0.900 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 122 mg (0.900 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 2 ml DMF wird mit 91.0 mg (0.900 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert: 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid als farbloser Feststoff FAB 519.

Beispiel 4: 3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Acetat.

35 Eine Lösung von 200 mg (0.386 mmol) 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid in 10 ml Methanol wird mit 100 mg wasserfeuchtem Raney-Nickel und 30 mg

Essigsäure versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand eingedampft. 3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Acetat als farbloser Feststoff, FAB 479.

5

Beispiel 5: 3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Trifluoracetat

Eine Lösung von 50 mg (0.104 mmol) 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Acetat in 1 ml Trifluoressigsäure wird mit 0.3 ml Anisol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrührt und filtriert: 3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Trifluoracetat als farbloser Feststoff, FAB 423.

10
15

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30
35

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5 Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20 Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

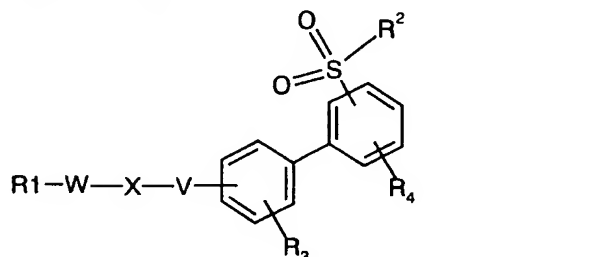
25

30

35

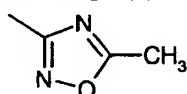
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

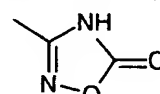


worin bedeuten:

R^1 : durch $-C(=NH)NH_2$, das auch einfach durch $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2-Ar']$, $-COOA$, $-OH$ oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, $-NHC(=NH)-NH_2$,



oder



substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$ oder $S(O)_nA$ substituiert sein kann;

R^2 : $-N(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr$, $-NR^5COOR^5$;

R^3 , R^4 : unabhängig voneinander, $-H$, $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$, $-S(O)_nAr'$, $S(O)_nA$;

R^5 : $-H$, $-A$, $-C(R^6R^7)Ar'$ oder $-C(R^6R^7)Het$;

R^6 , R^7 : unabhängig voneinander $-H$, $-A$ oder $-(CH_2)_l-Ar'$;

R^8 H oder A

- 5 X: -O-, -NR⁵-, -CONR⁵-, -N(SO₂Ar)-, -N(SO₂Het)-;
- W: -(CR⁶R⁷)_n-, -(OCR⁶R⁷)_o-, 1,3-phenylen, 1,3-phenylen-C(R⁶)₂-,
1,4-phenylen, 1,4-phenylen-C(R⁶)₂-;
- V: -(C(R⁶)₂)_m-;
- 10 A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei
CH₂-Gruppen durch O-oder S-Atome oder durch
-CH=CH-Gruppen und auch durch 1 bis 7 H-Atome durch F
ersetzt sein können;
- 15 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar',
-Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr,
-NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar',
-COR⁶, -COAr', oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder
Naphthyl;
- 20 Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁶,
-N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, -COOR⁶,
-CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶ oder -S(O)_nA substituiertes Phe-
nyl oder Naphthyl;
- 25 Het: einen ein-, zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder a-
romatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN,
-Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, -COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶,
30 -SO₂NR⁶, -S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert
sein kann;
- Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;
- 35 I: 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

m: 0 oder 1;

n: 0, 1 oder 2;

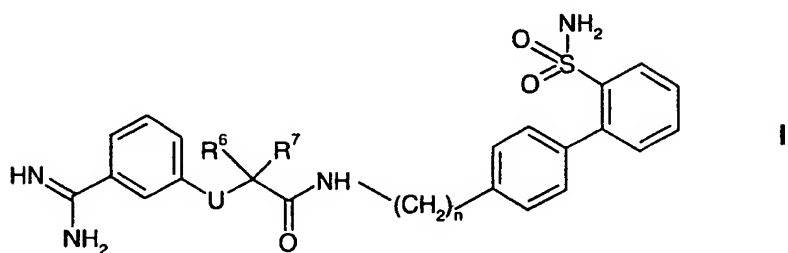
5

o: 1 oder 2;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der Formel II

10



15

worin weiter bedeutet:

U: -O- oder -CH₂-.

20

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (1),

25

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (2),

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-valeriansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (3),

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (4),

30

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (5),

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-3-methyl-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (6),

35

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-4-methylvaleriansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (7),

- 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (8),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (9),
5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-methyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (10),

3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),
10 2-(3-Carbamimidoylbenzyl)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (12X),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (13),
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (14),
15 2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (65),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (66),
20
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (15),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-propionamid (16),
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-butyramid (17),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (18),

30 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-3-methyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-butyramid (19),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (20),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-acetamid (21),
35

- 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-propionsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (22),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-buttersäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (23),
5 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-valeriansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (24),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-4-methylvaleriansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (25),
10 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-2-phenylessigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (26),

2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-*N*-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-butyramid (27),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-pentansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (28),
15 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-4-methylpentansäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (29),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-2-phenyl-*N*-(3'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-acetamid (30),
20
2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (31),
2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (32),
25
3-Carbamimidoylbenzoesäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (34),
30 4-Carbamimidoylbenzoesäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),
2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (36),
35 3-(4-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (37),
2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-

- yl)-amid (38),
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (39),
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (40),
5
2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (41),
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (42),
10
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (43),
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(3'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (44),
15
4-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-benzamidin (45),
3-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-benzamidin (46),
4-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-benzamidin (47),
3-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-benzamidin (48),
2-(4-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (49),
20
2-(3-Carbamimidoylphenyl)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (50),
3-(4-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (51),
25
3-(3-Carbamimidoylphenyl)-propionsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (52),
2-(4-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (53),
30
2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-essigsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (54),
7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (55),
35
7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-naphthalin-2-carboxamidin (56),

- 7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (57),
- 5 7-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-carboxamidin (58),
- 3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (59),
- 10 3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (60),
- N-(4-Ethylbenzolsulfonyl)-3'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminomethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (61),
- 15 3'-(2'-Sulfamoyl-biphenyl-3-yloxymethyl)-biphenyl-3-carboxamidin (62),
- 3'-Carbamimidoyl-biphenyl-3-carbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-3-yl)-amid (63),
- 20 3'-Carbamimidoyl-biphenyl-3-carbonsäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (64),
- 2-(3-Carbamidoyl-benzyl)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (65),
- 25 2-(3-Carbamidoyl-benzyl)-4-methylpentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-cl)amid (66),
- 3-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-N-(2'sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (67),
- 30 2-(3-Carbamidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (68),
- 3-{1-[(2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)-methyl]-butoxy}-benzamidin (69).
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittelwirkstoff.
- 35

5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
6. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, wobei eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform überführt wird.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Inhibitor des Koagulationsfaktors Xa.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Inhibitor des Koagulationsfaktors VIIa.
9. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/EP 01/02034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/46 C07C311/29 A61K31/18 A61P9/10 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 14, 4 October 1999 (1999-10-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 184864n, page 709; XP002172415 abstract - & WO 99 41231 A (ONO PHARMACEUTICAL) 19 August 1999 (1999-08-19) examples 7(68), 19(68) ---	1, 4-6, 8, 9
A	WO 98 28282 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL) 2 July 1998 (1998-07-02) page 3 -page 4; claims 1, 21 ---	1, 4-7, 9
P, X	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS) 30 November 2000 (2000-11-30) examples 48, 67 ---	1, 4-7, 9
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2001

Date of mailing of the international search report

31/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS) 30 November 2000 (2000-11-30) examples 1,3,6-12,14,15,18,20-23,25 ---	1,2,4-7, 9
P, X	WO 00 71511 A (COR THERAPEUTICS) 30 November 2000 (2000-11-30) examples 1,2,19 ---	1,2,4-7, 9
P, X	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) examples 3,6 -----	1,2,4-7, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP/02034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9941231 A	19-08-1999	AU 2300699 A EP 1078917 A	30-08-1999 28-02-2001
WO 9828282 A	02-07-1998	AU 6645998 A EP 0946528 A	17-07-1998 06-10-1999
WO 0071509 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071512 A	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000
WO 0071510 A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071511 A WO 0071508 A	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071511 A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071510 A WO 0071508 A	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071512 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071509 A	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02034

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C311/46 C07C311/29 A61K31/18 A61P9/10 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 14, 4. Oktober 1999 (1999-10-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 184864n, Seite 709; XP002172415 Zusammenfassung - & WO 99 41231 A (ONO PHARMACEUTICAL) 19. August 1999 (1999-08-19) Beispiele 7(68),19(68) ---	1,4-6,8, 9
A	WO 98 28282 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL) 2. Juli 1998 (1998-07-02) Seite 3 -Seite 4; Ansprüche 1,21 ---	1,4-7,9
P,X	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele 48,67 ---	1,4-7,9
-/-		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEKÜNDIGTE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele 1,3,6-12,14,15,18,20-23,25 ---	1,2,4-7, 9
P,X	WO 00 71511 A (COR THERAPEUTICS) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele 1,2,19 ---	1,2,4-7, 9
P,X	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele 3,6 -----	1,2,4-7, 9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02034

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9941231 A	19-08-1999	AU 2300699 A EP 1078917 A	30-08-1999 28-02-2001
WO 9828282 A	02-07-1998	AU 6645998 A EP 0946528 A	17-07-1998 06-10-1999
WO 0071509 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071512 A	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000
WO 0071510 A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071511 A WO 0071508 A	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071511 A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071510 A WO 0071508 A	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071512 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071509 A	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000